

*На правах рукописи*

**Мошкин Владимир Сергеевич**

**3-ЗАМЕЩЕННЫЕ ХРОМОНЫ И ТИОХРОМОНЫ В РЕАКЦИЯХ С  
АМИНАМИ, ГИДРАЗИНАМИ И ГИДРОКСИЛАМИНОМ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Екатеринбург

2010

Работа выполнена на кафедре органической химии Уральского государственного университета им. А.М. Горького, г. Екатеринбург.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Сосновских Вячеслав Яковлевич**

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Бакулев Василий Алексеевич**,  
Уральский федеральный университет,  
кафедра технологии органического синтеза,  
г. Екатеринбург  
доктор химических наук, профессор  
**Шкляев Юрий Владимирович**,  
Институт технической химии УрО РАН,  
г. Пермь

Ведущая организация: Пермский государственный университет,  
г. Пермь

Защита состоится «6» декабря 2010 г. в 15<sup>00</sup> ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 в Уральском федеральном университете по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус УрФУ, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина.

Ваш отзыв в одном экземпляре, скрепленный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 620002, г. Екатеринбург, К-2, Уральский федеральный университет, ученому секретарю совета университета, тел. (343) 375-45-74, факс (343) 375-41-35.

Автореферат разослан «    » ноября 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат химических наук

Поспелова Т. А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Хромоновая система благодаря флавоноидам является самой распространенной гетероциклической системой в растительном мире, и поэтому производным хромона, флавона и изофлавоноидов со времен классических работ Костанецкого, Пехмана, Виттига, Бейкера и Венкатарамана уделяется большое внимание. Производные хромона проявляют противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую активности, имеют высокую аффинность к бензодиазепиновым рецепторам и используются как антиоксиданты. Кроме того, благодаря их фотохимическим свойствам, они могут применяться как флуоресцентные метки в биохимических экспериментах и клинической медицине.

Хромоны с электроноакцепторными заместителями в положении 3 являются ценными субстратами в синтезе разнообразных гетероциклических соединений (в том числе биологически активных хромонов и кумаринов) и интенсивно исследуются на протяжении последних 40 лет. Наличие трех электрофильных центров в их структуре (атомы С-2, С-4 и заместитель при С-3) обуславливает многообразие свойств 3-замещенных хромонов за счет целого ряда возможных направлений взаимодействия с динуклеофилами, что затрудняет установление региохимии продуктов реакции и может привести к неправильным выводам о строении полученных веществ. Мы обнаружили, что литературные данные по таким представителям хромоновой системы, как 3-циано- и 3-формилхромоны, не систематизированы и требуют дополнительного исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32388).

### **Цели работы:**

- изучение строения продуктов реакций 3-замещенных хромонов с ароматическими и алифатическими моно- и диаминами, гидразинами и гидроксиламином;
- синтез, строение и химические свойства новых производных хромонов и кумаринов, полученных при взаимодействии 3-замещенных хромонов с N-нуклеофилами;
- сравнение реакционной способности 3-замещенных хромонов и тиохромонов.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что *o*-фенилендиамин и этилендиамин реагируют с 3-цианохромоном с образованием 2-амино-3-(арил/алкилимино)метил-хромонов. Показано, что продуктами взаимодействия 3-циано- и 6-метил-3-цианохромонов с фенилгидразином в этаноле являются не 3-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолы, а 5-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолы. Установлено, что реакции 3-циано- и 3-формилхромонов с

гидроксиламином приводят к 2-амино-3-карбамоилхромоном и 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онам. Обнаружено новое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов в 3-(диаминотетилиден)хроман-2,4-дионы под действием гидроксиламина в щелочной среде.

Впервые изучены химические свойства 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов, из которых наиболее характерным оказалась изоксазол-оксазольная перегруппировка в 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-оны. Показано, что в отличие от 3-формилтиохромона, который реагирует с *N*-нуклеофилами только по альдегидной группе, реакции 3-цианотиохромона с аминами и фенилгидразином протекают по типу 1,4-присоединения с образованием новых производных 2-аминотиохромона.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные методы синтеза неизвестных ранее 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов и 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-онов. Разработан одnoreакторный метод синтеза 3-(диаминотетилиден)хроман-2,4-дионов из доступных 3-формилхромонов. На основе 3-цианотиохромона предложен новый метод получения производных 2-аминотиохромона и 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нона, представляющих интерес с точки зрения их биологической активности и хелатирующей способности.

**Апробация работы и публикации.** Основные результаты диссертации доложены на I и II Международных конференциях «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2008, 2010), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), XI Молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008), XVIII и XX Российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2008, 2010). По материалам работы опубликовано 8 статей в российских и международных журналах и 6 тезисов докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа общим объемом 120 страниц состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, выводов, списка литературы, содержащего 115 ссылок, и приложения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

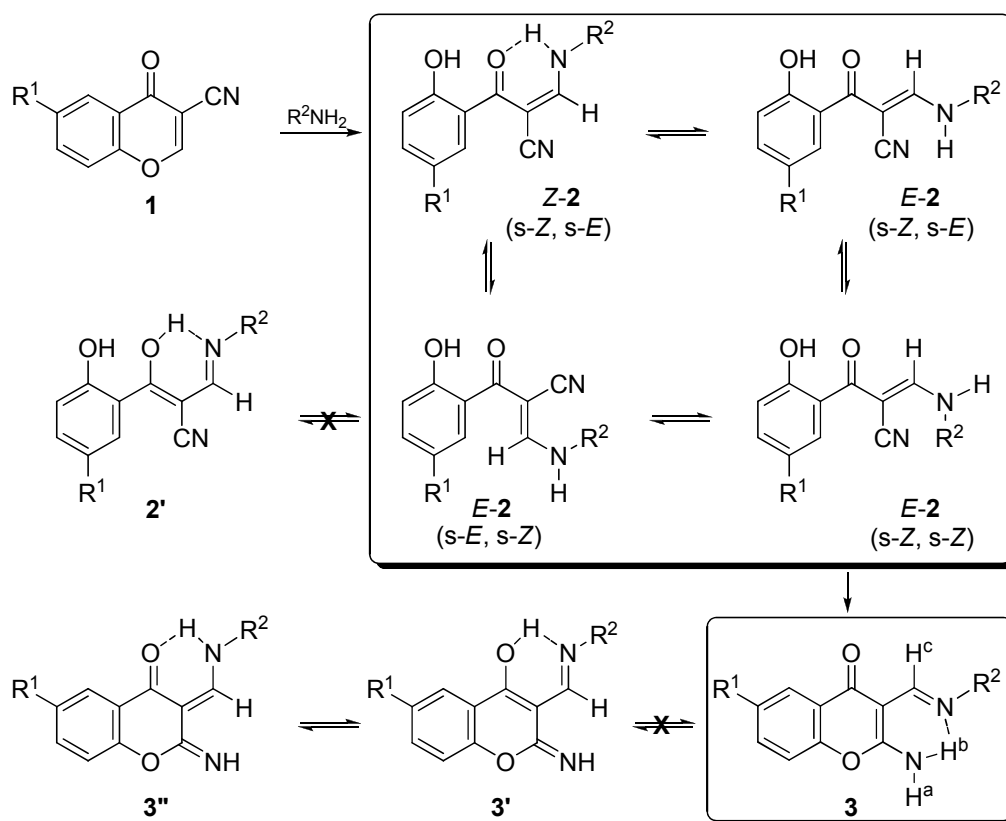
### Синтез и химические свойства 3-замещенных хромонов (литературный обзор)

В литературном обзоре приведены методы синтеза и взаимопревращения таких 3-замещенных хромонов, как 3-формил-, 3-циано-, 3-карбамоилхромон и

хромон-3-карбоновая кислота. Рассмотрены реакции 3-замещенных хромонов и тioxромонов с N-, O- и C-нуклеофилами, и указаны области применения полученных продуктов.

### 1. Взаимодействие 3-цианохромонов с первичными аминами

Мы установили, что при кипячении в бензоле в течение 4 ч (методика А) 3-цианохромоны **1** ( $R^1 = \text{H, Me, Cl}$ ) реагируют с анилином, *n*-толуидином и 2,4-ксилидином главным образом с образованием смесей *Z*- и *E*-акрилонитрилов **2** с хромонами **3**; только в случае хромона **1** ( $R^1 = \text{Me}$ ) и анилина *Z*- и *E*-изомеры **2b** были зафиксированы без примеси **3b**.



С *n*-метокси- и *n*-броманилинами и 2-аминопиридином в качестве единственных продуктов реакции были получены хромоны **3f,h-j**. Реакция алифатических аминов, таких как бензиламин, фенэтиламин и изопропиламин, с хромонами **1** ( $R^1 = \text{H, Me}$ ) в кипящем бензоле не останавливается на стадии акрилонитрилов **2** и с хорошими выходами (48–65%) дает хромоны **3m-p**.

При сокращении времени кипячения в бензоле с 4 ч до 5–30 мин (методика В) получить промежуточные акрилонитрилы **2** в индивидуальном виде не удалось, т. к. во всех случаях наряду с *Z*- и *E*-изомерами **2** ЯМР  $^1\text{H}$  анализ показывал присутствие примеси хромонов **1** и/или **3**. В то же время

соединения **3a–e,g,k,l** легко могут быть синтезированы при кипячении реактантов в бензоле в течение 4 ч в присутствии триэтиламина с выходами 64–98%.

Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Методика <i>A</i>	Методика <i>B</i>
			Z-2/E-2/3 (%)	1/Z-2/E-2/3 (%)
<b>2a+3a</b>	H	Ph	30:52:18 <sup>a</sup>	25:27:44:4 <sup>a</sup> (5) <sup>b</sup>
<b>2b</b>	Me	Ph	35:65:0 <sup>a</sup>	
<b>2b</b>	Me	Ph	77:23:0 <sup>c</sup>	
<b>2c+3c</b>	Cl	Ph	24:40:36 <sup>a</sup>	4:26:45:25 <sup>a</sup>
<b>2d+3d</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8:15:77 <sup>a</sup>	
<b>2d+3d</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25:0:75 <sup>c</sup>	
<b>2e+3e</b>	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35:60:5 <sup>a</sup>	
<b>2e+3e</b>	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84:10:6 <sup>c</sup>	
<b>3f</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>a</sup>	0:30:44:26 <sup>a</sup> (5) <sup>b</sup>
<b>3f</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>c</sup>	
<b>2g+3g</b>	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30:50:20 <sup>a</sup>	0:34:53:13 <sup>a</sup> (5) <sup>b</sup>
<b>2g+3g</b>	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76:7:17 <sup>c</sup>	
<b>3h</b>	Cl	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3i</b>	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3j</b>	H	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>2k+3k</b>	H	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	56:17:27 <sup>a</sup>	16:82:2:0 <sup>c</sup> (30) <sup>b</sup>
<b>2l+3l</b>	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	60:22:18 <sup>a</sup>	
<b>2l+3l</b>	Me	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	87:4:9 <sup>c</sup>	
<b>3m</b>	H	CH <sub>2</sub> Ph	0:0:100 <sup>a,c</sup>	
<b>3n</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3o</b>	H	<i>i</i> -Pr	0:0:100 <sup>a</sup>	
<b>3p</b>	Me	CH <sub>2</sub> Ph	0:0:100 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> В ДМСО-d<sub>6</sub>; <sup>b</sup> время кипячения в мин; <sup>c</sup> в CDCl<sub>3</sub>.

Таким образом, взаимодействие 3-цианохромонов с аминами протекает по пути нуклеофильного 1,4-присоединения молекулы амина по атому С(2) хромона **1** с последующим раскрытием пиранового кольца в интермедиат **2**, который с разной скоростью, в зависимости от природы заместителей в хроме и анилине, необратимо циклизуется в конечный продукт реакции **3** за счет присоединения фенольного гидроксила по цианогруппе.

Ранее о взаимодействии 3-цианохромонов **1** с первичными аминами в литературе имелась лишь одна работа, в которой продукты реакции 3-циано- и 6-метил-3-цианохромонов с *n*-толуидином были описаны в виде равновесной

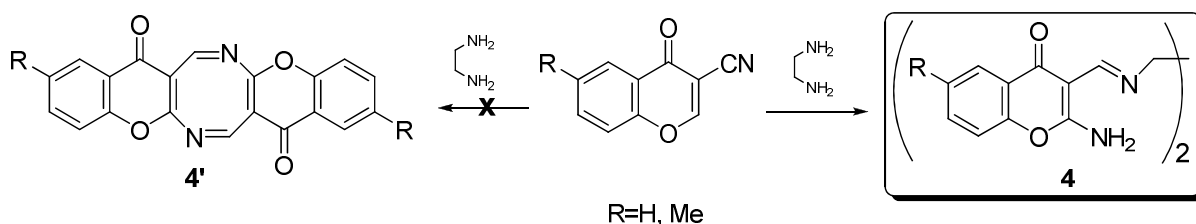
смеси открытой кетоенаминной формы **2** и двух циклических таутомерных форм **3** и **3''** (Ghosh C. K. et al. *Indian J. Chem.*, 1998, **37B**, 387).

Строение продуктов в растворах в ДМСО- $d_6$  и  $CDCl_3$  изучено нами методами 1D и 2D ЯМР  $^1H$ ,  $^{15}N$  и  $^{13}C$  спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР  $^1H$  продуктов **3** протоны  $H^a$ ,  $H^b$  и  $H^c$  проявляются в виде трех слабопольных синглетов, что позволило исключить из рассмотрения ранее предложенную кетоенаминную структуру **3''**, в которой протоны  $H^b$  и  $H^c$  должны проявляться в виде дублетов с  $J = 13\text{--}15$  Гц. Выбор между иминоенаминной (**3**) и иминоенольной (**3'**) таутомерными формами был сделан в пользу первой на основании химических сдвигов атомов азота  $\delta$  98.9 ( $NH_2$ ) и 287.4 ( $N=C$ ) м.д. для 2-амино-3-(*n*-бромфенилимино)метилхромоны **3i**, полученных из 2D  $^1H$ – $^{15}N$  HMQC и HMBC экспериментов (в случае таутомера **3'** должны были наблюдаться два слабопольных иминных азота).

В ИК-спектрах хромонов **3a–p**, записанных в КВг, присутствуют полосы поглощения валентных колебаний  $NH_2$  группы ( $3200\text{--}3240\text{ см}^{-1}$ ),  $C=O$  группы ( $1650\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ ) и  $C=C$  связи ( $1600\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ ), а о присутствии открытой формы **2** можно было судить по характерной полосе цианогруппы в области  $2200\text{--}2206\text{ см}^{-1}$ .

## 2. Взаимодействие 3-цианохромонов с диаминами

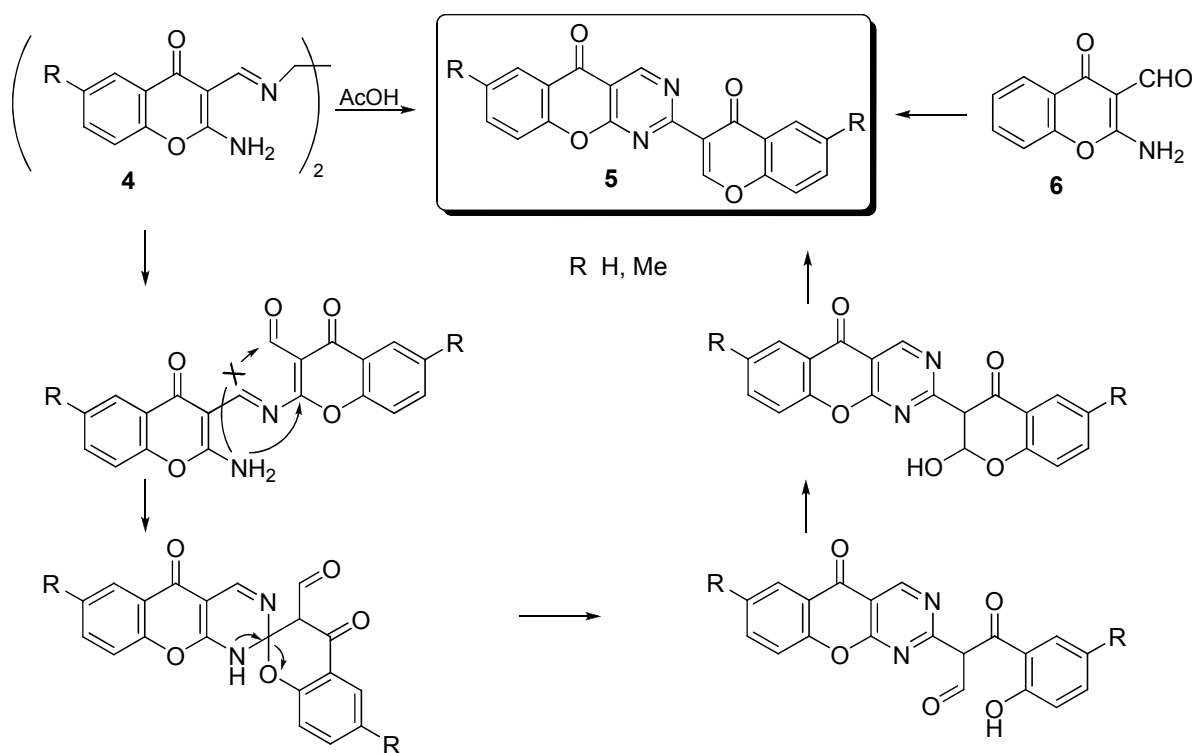
При нагревании 3-цианохромонов **1** (1 экв.) с этилендиамином (0.5 экв.) в этаноле в течение 10 мин с выходами 84–86% были получены продукты, которым на основании данных элементного анализа и ЯМР  $^1H$  спектров мы приписали строение *N,N'*-этиленбис-(2-амино-3-иминометилхромонов) **4**.



Так, в ЯМР  $^1H$  спектрах этих соединений в ДМСО- $d_6$  помимо сигналов ароматических протонов присутствуют синглеты  $CH_2$  и  $CH=N$  групп при  $\delta$  3.8 и 8.7 м.д. соответственно, а неэквивалентные из-за ВМВС протоны  $NH_2$  группы проявляются в виде немного уширенных синглетов при  $\delta$  8.8 и 10.8 м.д. Эти данные хорошо согласуются с данными для описанных нами в предыдущей главе 2-амино-3-иминометилхромонов **3**.

Литературный поиск показал, что ранее эта реакция уже изучалась, однако полученным продуктам была приписана 1,5-диазотиновая структура **4'** на основании спектральных данных и того факта, что при кипячении в уксусной

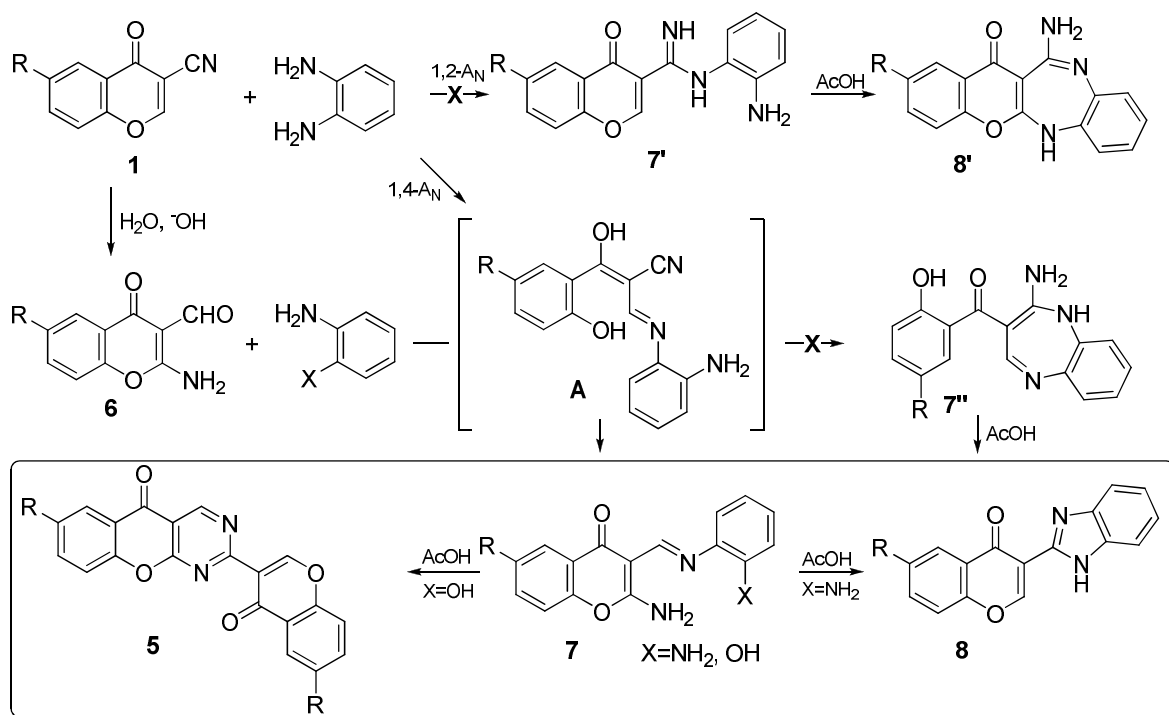
кислоте они гидролизуются до 2-амино-3-формилхромонов **6** (Ghosh C. K. et al. *Indian J. Chem.*, 1983, **22B**, 1200). Действительно, при кипячении бис-иминов **4** в уксусной кислоте в течение 0.5 ч они гидролизуются до 2-амино-3-формилхромонов **6**, однако если эту реакцию проводить в течение более длительного времени, то первоначально образующиеся хромоны **6** самоконденсируются в хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-оны **5**. Судя по данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, после 3.5 ч кипячения соединения **4** ( $\text{R}=\text{H}$ ) реакционная смесь имела состав **6** : **5** = 3 : 2, а для полного превращения **4**  $\rightarrow$  **5** требовалось 12 ч. Вероятный механизм реакции можно представить следующим образом:



Далее мы предприняли повторное изучение реакции 3-цианохромона **1** с *o*-фенилендиаминном, о которой в литературе имелись весьма противоречивые сведения. Так, авторы работы (Ghosh C. K., Tewari N. *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1964) полагали, что она идет по цианогруппе через аддукт **7'**, который далее циклизуется и окисляется кислородом воздуха в конденсированный бензодиазепин **8'**. Недавно эта реакция была повторно исследована (Risitano F. et al. *J. Heterocycl. Chem.*, 2001, **38**, 1083), и первоначальному аддукту было приписано строение **A**, из которого, как полагали авторы, при кипячении в этаноле образуется бензодиазепин **7''** за счет присоединения аминогруппы по цианогруппе. На основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров мы показали, что предложенные структуры **7'** и **7''** на самом деле имеют строение 2-аминохромон-3-имина **7**, т. е. взаимодействие 3-цианохромона **1** с *o*-фенилендиаминном протекает по пути 1,4-присоединения с последующей атакой



цианогруппы фенольным гидроксилом, как это имело место в случае с анилинами. При кипячении в AcOH в течение 3 ч соединение **7** превращается в известный ранее бензимидазол **8**, а не в бензодиазепин **8'**.

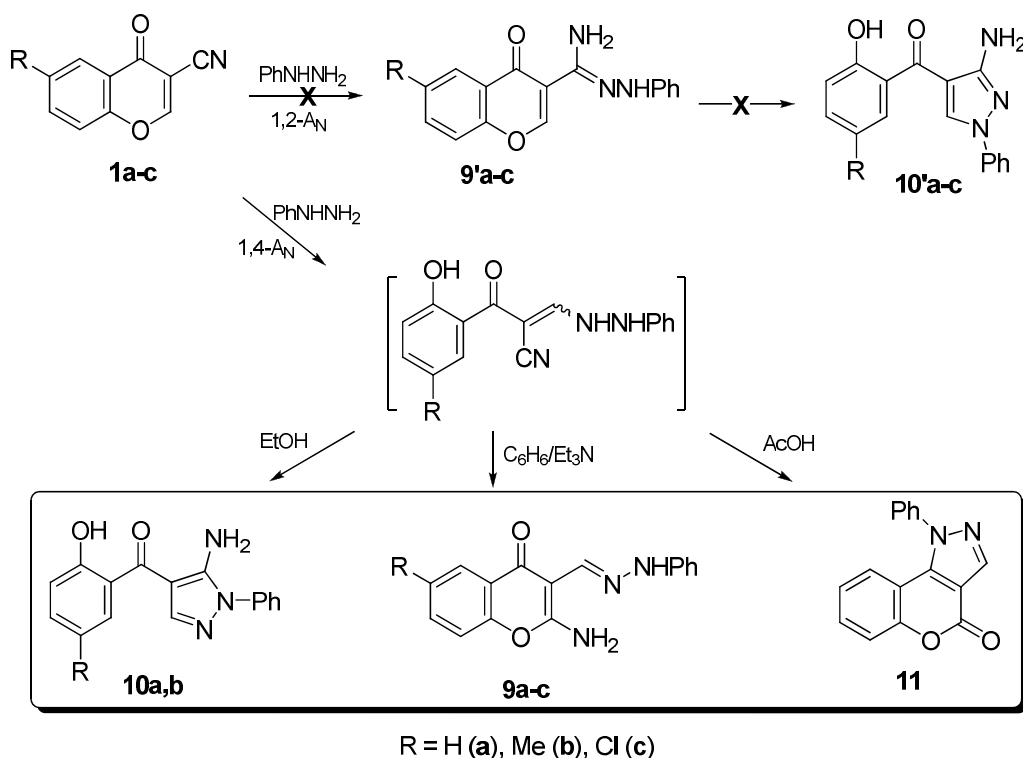


Анил **7** (X=OH), полученный из 2-амино-3-формилхромона **6** и *o*-аминофенола, при кипячении в уксусной кислоте дал не ожидаемое производное 1,3-бензоксазола, а продукт самоконденсации хромона **6** – 2-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)-5*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-он **5**.

### 3. Реакции 3-цианохромонов с фенил- и метилгидразинами

Ранее первоначальному продукту взаимодействия 3-цианохромона **1** с фенилгидразином была приписана структура **9'** (Ghosh C. K. et al. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1979, 1964). Авторы полагали, что реакция протекает по механизму 1,2-нуклеофильного присоединения фенилгидразина по цианогруппе хромон **1a–c** с образованием аминогидразонов **9'a–c**, которые при более продолжительном кипячении в этаноле рециклизуются в 3-аминопиразолы **10'a–c**. В то же время сообщалось, что в бензоле эта реакция идет по механизму 1,4-присоединения фенилгидразина с рециклизацией в фенилгидразоны **9** (Ghosh C. K. et al. *Indian J. Chem.*, 1983, **22B**, 1200).

Мы повторно изучили реакции 3-цианохромон **1** с PhNHNH<sub>2</sub> в описанных ранее условиях и подтвердили структуру соединений **9a–c**, которые легко могут быть получены кипячением исходных реагентов в бензоле в течение 0.5 ч в присутствии Et<sub>3</sub>N.

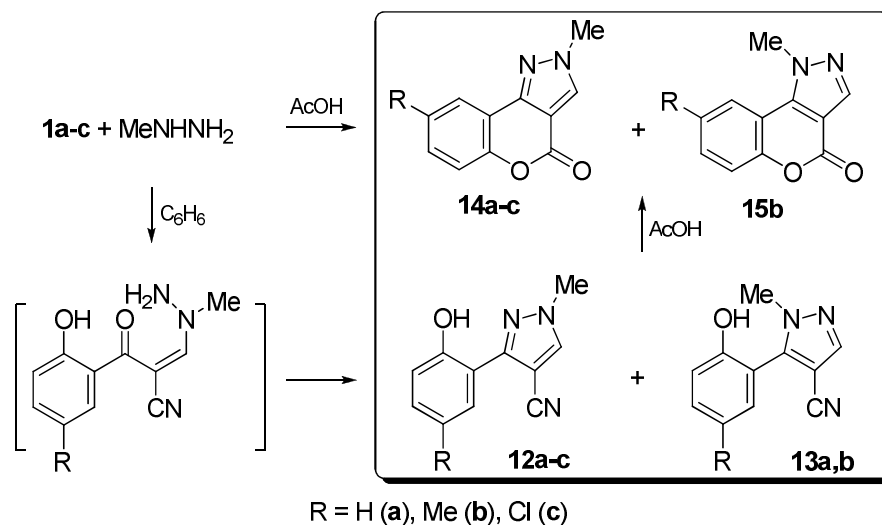


Однако нам не удалось воспроизвести описанный синтез **10'a–c**; вместо этого были получены 5-аминопиразолы **10a,b** в смеси с **9a,b** (**10a:9a**=82:18 и **10b:9b**=76:24). Обработка этих смесей 20%-ной серной кислотой в этаноле с последующей перекристаллизацией позволила получить чистые 5-аминопиразолы **10a,b** с выходами 44–49%. Кипячение этанольного раствора **1c** с PhNHNH<sub>2</sub> привело к гидразону **9c** без следов **10c**. Мы также обнаружили, что при кипячении в уксусной кислоте хромон **1a** реагирует с PhNHNH<sub>2</sub> с образованием 1-фенилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-она **11** (выход 55%).

На основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, используя 2D HSQC, HMBC и NOESY эксперименты, мы установили, что продукты взаимодействия хромонов **1a,b** с PhNHNH<sub>2</sub> в этаноле являются 5-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолами **10a,b**. Отнесение структуры этих соединений к 5-аминопиразолам основано на присутствии в NOESY спектре кросс-пика между NH<sub>2</sub> группой и *орто*-протонами фенила (δ 7.55–7.60 м.д., H-2', H-6') и отсутствии кросс-пика между пиразольным протоном H-3 и *инсо*-углеродом NPh в HMBC спектре (для **10a**).

Реакция хромонов **1** с метилгидразином ранее не изучалась. Оказалось, что она идет по другому пути и приводит к 4-цианопиразолам **12a–c**, которые были получены с выходами 40–46% при кипячения эквимольной смеси **1a–c** с MeNHNH<sub>2</sub> в бензоле в течение 0.5 ч. В случае **1c** единственным продуктом был пиразол **12c**, в то время как пиразолы **12a,b** содержали небольшое количество изомеров **13a,b** (7 и 25% соответственно). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **12a–c** в DMSO-*d*<sub>6</sub> наблюдались характерные синглеты фенольного

гидроксила в области  $\delta$  9.8–10.4 м.д., пиразольного протона и MeN-группы при  $\delta$  8.56–8.58 и 3.94 м.д. соответственно. ИК-спектры этих соединений содержат полосу поглощения цианогруппы ( $\nu_{\text{CN}} = 2230 \text{ см}^{-1}$ ).



Образование пиразолов **12** можно объяснить первоначальным 1,4-присоединением более нуклеофильного вторичного азота метилгидразина по С-2 атому 3-цианохромона **1**. При кипячении пиразолов **12a-c** в уксусной кислоте с высокими выходами (70–92%) образуются кумарины **14a-c**. Эти соединения были также получены непосредственно из **1a-c** и метилгидразина в уксусной кислоте, однако выходы в этом случае были ниже, чем при двухстадийном процессе. Региоизомерные кумаринопиразолы **15** не были обнаружены в продуктах реакции, за исключением **1b**, который дал смесь **14b:15b** = 25:75.

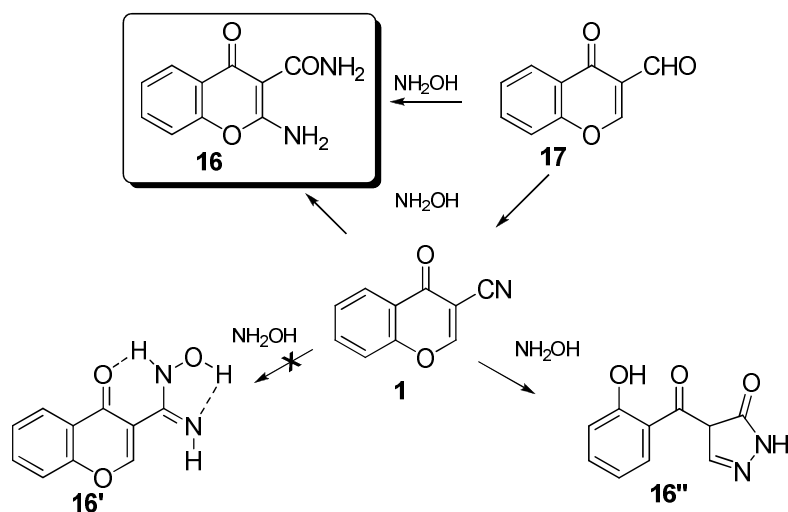
#### 4. Взаимодействие 3-замещенных хромонов с гидроксиламином

В 1979 году продукту оксимирования 3-цианохромона **1** было приписано строение амидоксима **16'** (Ghosh C. K. et al. *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1979, 1964; Gosh C. K., Karak S. K. *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, **42**, 1035), а вскоре польские химики для вещества состава  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ , выделенного ими из реакций 3-формил- и 3-цианохромонов с гидроксиламином, предложили пиразолоновую структуру **16''** (Basiński W. et al. *Polish J. Chem.*, 1983, **57**, 471).

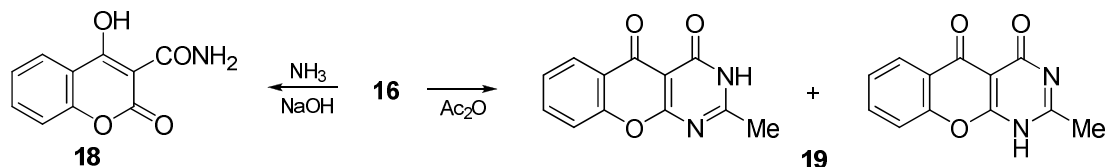
Мы изучили взаимодействие 3-цианохромона **1** и 3-формилхромона **17** с гидроксиламином в описанных условиях и установили идентичность продуктов **16'** и **16''**, а на основании данных 1D и 2D ЯМР спектров показали, что они имеют строение 2-амино-3-карбамоилхромона **16**.

В частности, спектр HSQC однозначно показал наличие в **16** только четырех протонов, непосредственно связанных с углеродными атомами.

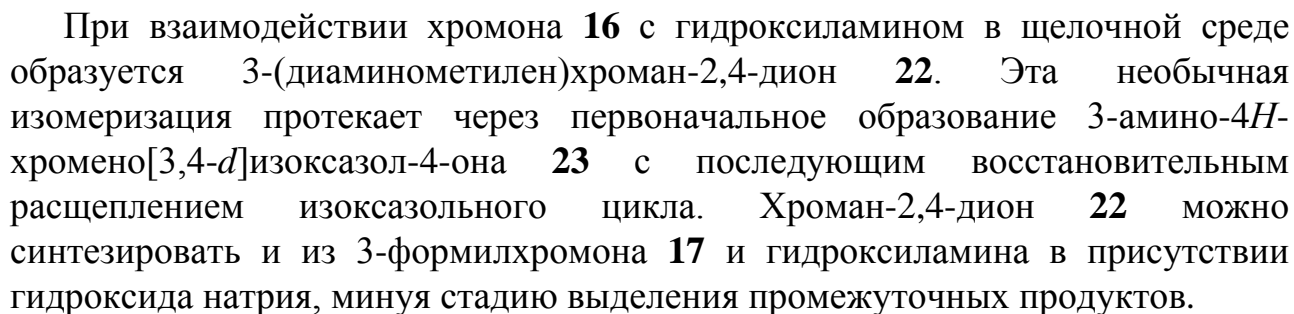
Следовательно, остальные протоны в молекуле связаны с гетероатомами N или O, что позволило исключить из рассмотрения ранее предложенные структуры **16'** и **16''**.



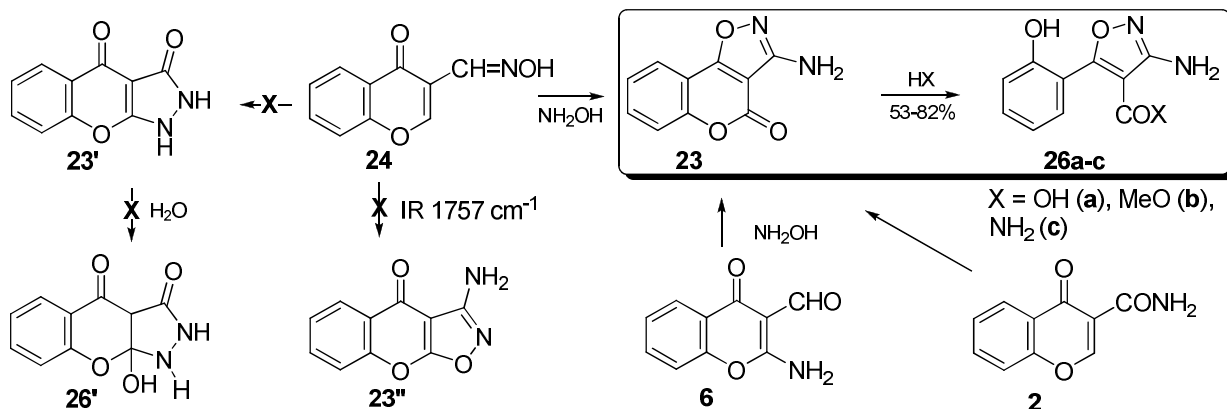
Хромон **16** избирательно гидролизуется до 4-гидрокси-3-карбамоилкумарина **18** при обработке аммиаком и NaOH в кипящем этаноле, а при кипячении в избытке уксусного ангидрида в течение 4 ч с выходом 78% дает 2-метил-4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-дион **19**, принятый ранее за моноацетильное производное пиразолона **16''**. Судя по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , это соединение образуется в виде смеси двух таутомеров в соотношении 88:12 (отнесение сигналов к 3*H*- и 1*H*-таутомерам не проводилось).



Реакция **16** с избытком гидразингидрата (4 экв.) в присутствии NaOH дает 3-аминохромено[4,3-*c*]пиразол-4-он **20** с выходом 55%. Несмотря на то, что аннулярная прототропия в NH азолах обычно является быстрым процессом в шкале времени ЯМР, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  кумаринопиразола **20** мы наблюдали два уширенных синглета  $\text{NH}_2$  групп при  $\delta$  6.60 и 5.62 м.д. и два синглета NH протонов в слабом поле ( $\delta$  12.35 и 13.19 м.д.), указывающих, что соединение **20** существует в ДМСО- $d_6$  в виде смеси двух таутомеров в соотношении 77 : 23 соответственно. Аналогичная реакция хромона **16** с избытком метилгидразина (8 экв.) привела к получению ранее неизвестного 3-амино-2-метилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(2*H*)-она **21** с выходом 35%. Подтверждение строения и отнесение сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  этого соединения сделано на основе анализа результатов 2D экспериментов HSQC, HMBC и NOESY. В частности, региоизомерное



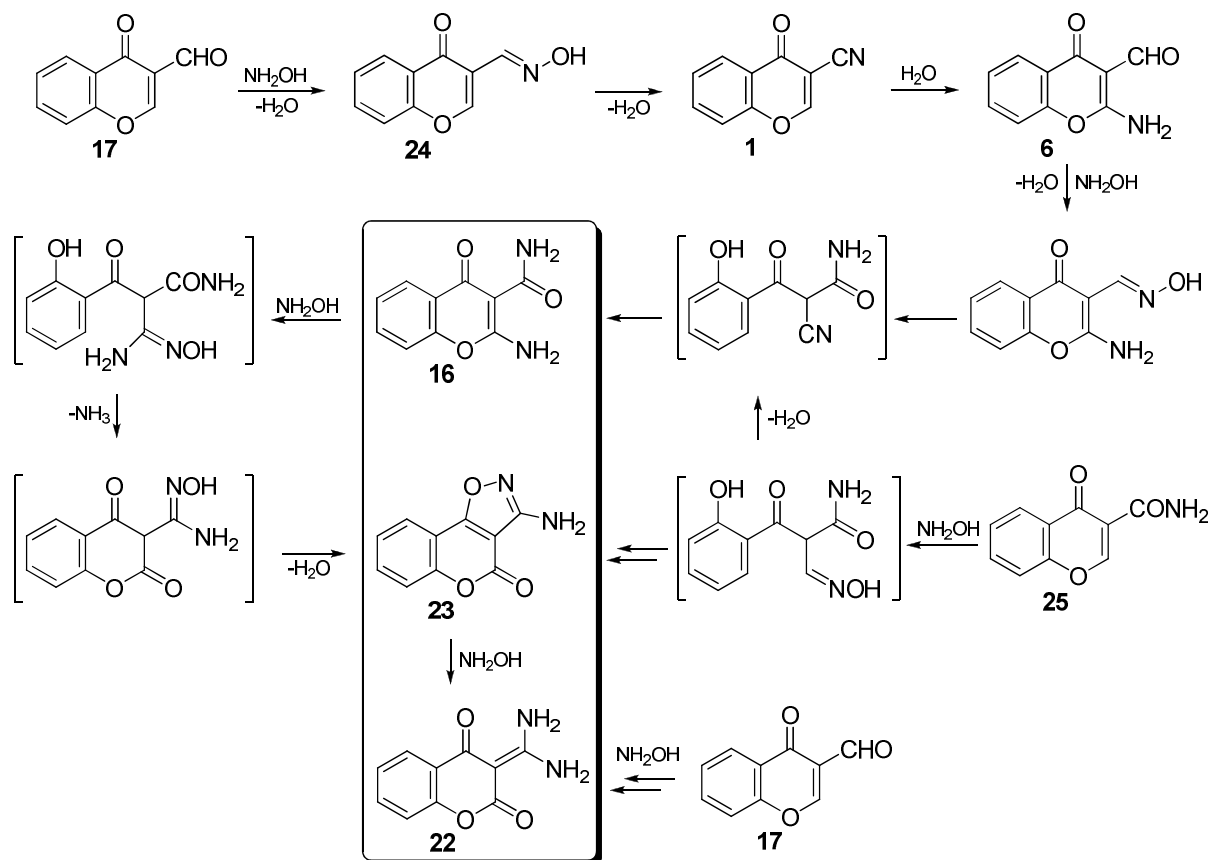
Повторно изучив реакцию оксима 3-формилхромена **24** с гидроксиламином, продукту которой было приписано строение **23'** (Basiński W. et al. *Polish J. Chem.*, 1983, **57**, 471), на основании данных 1D и 2D ЯМР спектроскопии мы установили, что **23'** имеет строение 3-амино-4*H*-хромено[4,3-*d*]изоксазол-4-она **23**.



Этот же продукт был получен нами с хорошими выходами при оксимировании 2-амино-3-формилхромона **6** и 3-карбамоилхромона **25** в водноспиртовой среде в присутствии избытка NaOH. Продукт присоединения воды в щелочной среде к **23**, которому польские авторы приписали строение **26'**, в действительности является 3-амино-5-(2-гидроксифенил)изоксазол-4-карбоновой кислотой **26a**. При нагревании в метиловом спирте кумарин **23** раскрывается в эфир **26b**, а в водном растворе аммиака – в амид **26c**.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектр в ДМСО- $d_6$  соединения **23** состоит из синглета протонов аминогруппы при 6.45 м.д. и ароматических протонов кумаринового кольца в области от 7.49–7.99 м.д. В спектре ЯМР  $^{15}\text{N}$  наблюдались два сигнала: слабополюный изоксазольный азот при 341.3 м.д. и азот  $\text{NH}_2$ -группы при 50 м.д. Выбор между структурами **23** и **23''** в пользу **23** был сделан на основании типичной для кумаринового карбонила полосы поглощения в ИК-спектре при  $1757\text{ см}^{-1}$  (хромоновый карбонил поглощает около  $1660\text{ см}^{-1}$ ). В сравнении с кумарином **23** ароматические протоны кислоты **26a** смещены в сильное поле, что характерно для фенольного фрагмента. ИК-спектр **26a** содержит характерные полосы поглощения в области  $1683\text{--}1712\text{ см}^{-1}$ .

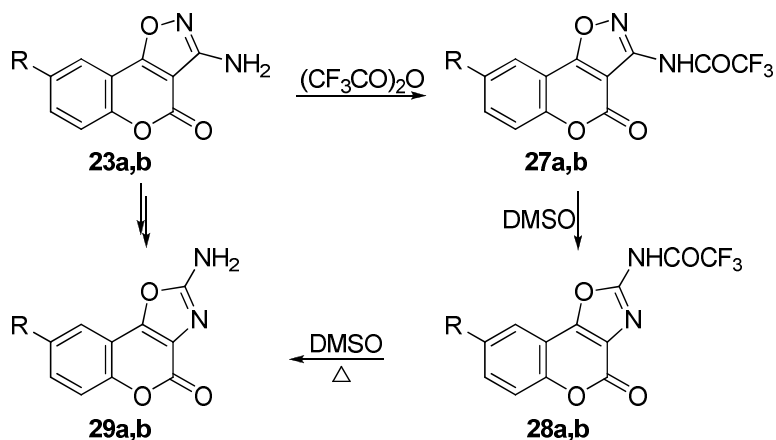
На основании наших работ по реакциям 3-замещенных хромонов с гидроксиламином можно предложить следующую схему, обобщающую полученные результаты:



Вероятный механизм реакции состоит из ряда последовательных нуклеофильных атак молекул гидроксиламина или воды по С-2 атому хромоновой системы (в основной среде) или по формильной группе в положении 3 (в кислой среде). В зависимости от структуры исходного хромона, избытка гидроксиламина и условий проведения реакции процесс удается остановить на стадии образования продуктов **16**, **23** и **22** или их смесей.

### 5. Изоксазол-оксазольная перегруппировка 3-амино-4*H*-хромено[4,3-*d*]изоксазол-4-она

Мы обнаружили, что 3-амино-4*H*-хромено[4,3-*d*]изоксазол-4-оны **23a,b** легко реагируют с избытком трифторуксусного ангидрида (3 экв.) в бензоле, образуя трифторацетильные производные **27a,b** с выходами 81–87%, которые при стоянии в ДМСО-*d*<sub>6</sub> при комнатной температуре самопроизвольно перегруппировываются в оксазоло[4,5-*c*]кумарины **28a,b**.

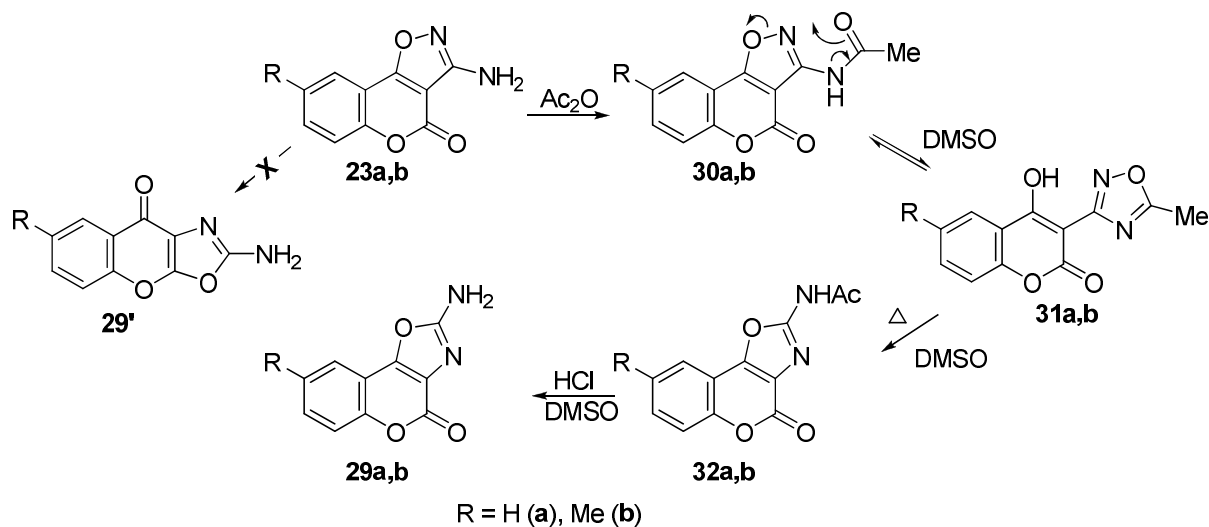


R = H (a), Me (b)

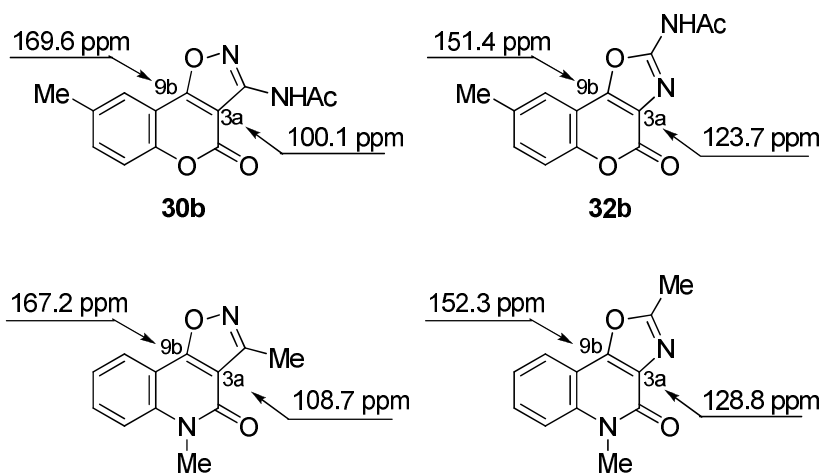
При нагревании в ДСМО при 90 °С в течение 5 ч соединения **27a,b** дали ранее неизвестные 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-оны **29a,b** с высокими выходами, которые являются продуктами изоксазол-оксазольной перегруппировки с сопутствующим детрифторацетилированием.

Реакции **23a,b** с уксусным ангидридом идут при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты и дают ацетильные производные **30a,b** (выходы 75–98%). В растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> эти соединения существуют в смеси с 5-метил-1,2,4-оксадиазолами **31a,b** (перегруппировка Боултона-Катрицкого). При нагревании этих смесей в ДМСО при 90–95 °С в течение 1.5–2 ч с хорошими выходами (56–67%) были получены 2-ацетамидооксазоло[4,5-*c*]кумарины **32a,b**, которые могут быть гидролизваны до **29a,b** в присутствии HCl в ДМСО. Возможность образования оксазоло[5,4-*b*]хромона **29'** была

нами отвергнута ввиду наличия в ИК-спектре полосы поглощения при 1730–1760  $\text{см}^{-1}$ , типичной для кумаринового карбонила.



Все сигналы в ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрах соединений **29–32** были отнесены на основании 2D  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  HMQC и HMBC экспериментов. Характерные ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы для атомов C-3a и C-9b, позволяющие достоверно различить региохимию **30b** и **32b**, представлены ниже в сравнении с уже известными для родственных систем.

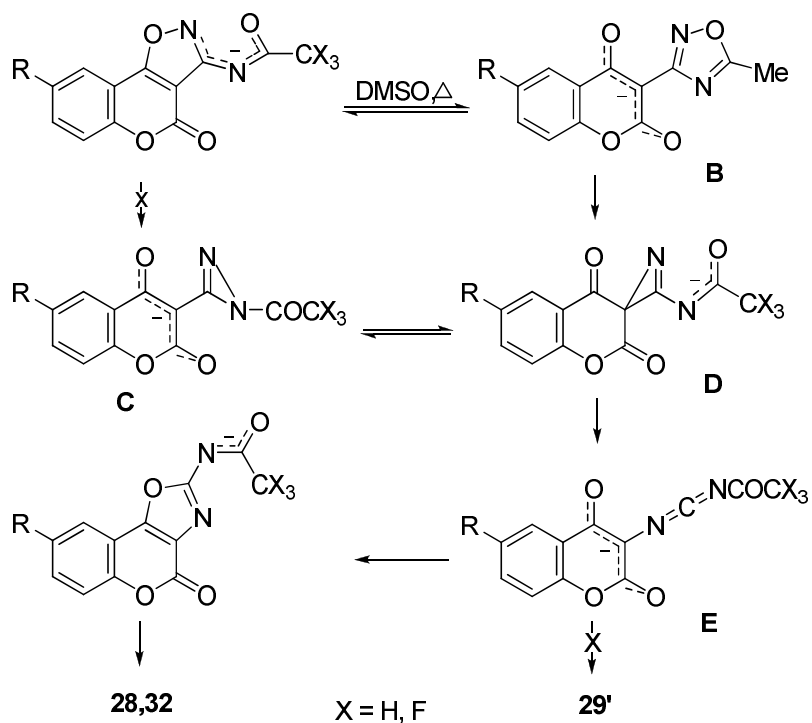


Помимо сигналов ароматических протонов, ЯМР  $^1\text{H}$  спектры **32a,b** содержали характерный синглет амидного протона при 12.0 м.д.; аминогруппа изоксазолов **29a,b** проявилась в виде синглета при 7.8 м.д. Простой способ различить соединения **23** и **29** заключается в сравнении химических сдвигов сигналов аминогрупп в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMSO-d}_6$ , в которых  $\text{NH}_2$  протоны оксазолов **29** на ~1.4 м.д. менее экранированы.



Чтобы дополнительно подтвердить структуры **30** и **31**, мы провели  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  НМВС эксперимент для смеси **30b** и **31b**, который показал кросс-пик между метильной группой ( $\delta$  2.72 м.д.) и атомом  $\text{N}^4$  ( $\delta_{\text{N}4}$  236.7 м.д.). В  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  НМҚС спектре наблюдалась непосредственная связь между атомами водорода и азота: атом  $^{15}\text{N}$  при  $\delta_{\text{N}}$  116.8 м.д. имел прямую константу с NH протоном при  $\delta$  10.55 м.д.; этот же атом азота в  $^1\text{H}$ – $^{15}\text{N}$  НМВС эксперименте коррелировал с метильной группой при 2.18 м.д.

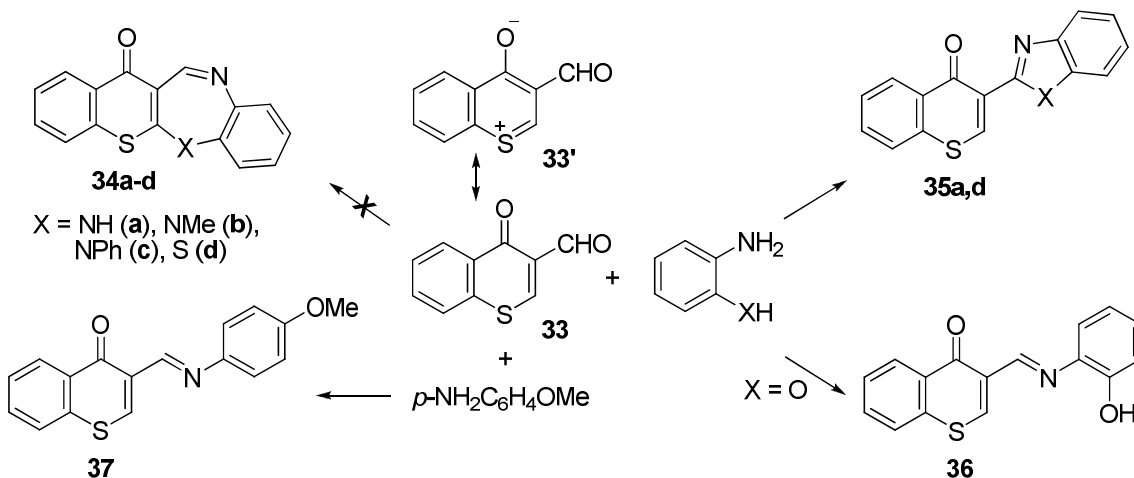
Ранее были известны фотохимическая, термическая и основно-катализируемая изомеризации аминоизоксазольных систем, а наблюдаемое нами превращение является первым примером легкой и некатализуемой изоксазол-оксазольной перегруппировки под действием ангидридов карбоновых кислот в растворе диметилсульфоксида. Механизм этой реакции на основании литературных данных можно представить следующим образом:



Из двух возможных направлений через интермедиаты **B** и **C** реализуется первое. Образование оксадиазола **B** и последующее образованием азирина **D** имеет меньший энергетический барьер, чем образование **D** через диазирин **C**. Раскрытие азиринового цикла **D** через карбодиимидный интермедиат **E** и последующая циклизация 4-гидроксикумаринового кислорода по карбодиимидному углероду приводит к 2-ациламинооксазолам **28** или **32**. Движущая сила этой необратимой перегруппировки, по-видимому, заключается в образовании более термодинамически стабильной 2-аминооксазольной структуры с изомочевинным фрагментом.

## 6. Химические свойства 3-замещенных тioxромонов

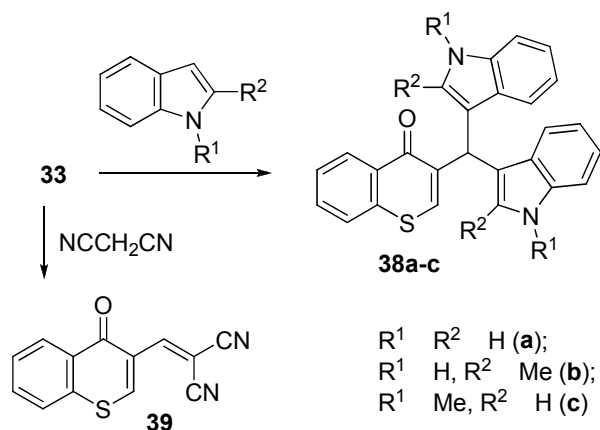
С целью сравнения реакционной способности 3-замещенных хромонов и тioxромонов мы изучили химические свойства 3-формилтioxромона **33**. Конденсация тioxромона **33** с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом, по мнению авторов предыдущих работ (Nakazumi H. et al. *J. Heterocycl. Chem*, 1985, **22**, 89; *Chem. Express.*, 1986, **1**, 21), ведет к получению 1-бензотиопирано[2,3-*b*]-1,5-бензодиазепинов **34a–c** и 1-бензотиопирано[2,3-*b*]-1,5-бензотиазепину **34d**.



Мы повторили реакции тioxромона **33** с *o*-фенилендиамином и *o*-аминотиофенолом в описанных условиях (нагревание в этаноле) и установили, что 7-членная структура **34** была приписана продуктам ошибочно. В действительности эти реакции дают бензимидазол **35a** и бензотиазол **35d**, строение которых было доказано с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров и 2D экспериментов. В частности, бензимидазольные протоны **35a** хорошо соотносятся с аналогичными протонами в 3-(бензимидазол-2-ил)хромоне, строение которого ранее было подтверждено рентгеноструктурным исследованием.

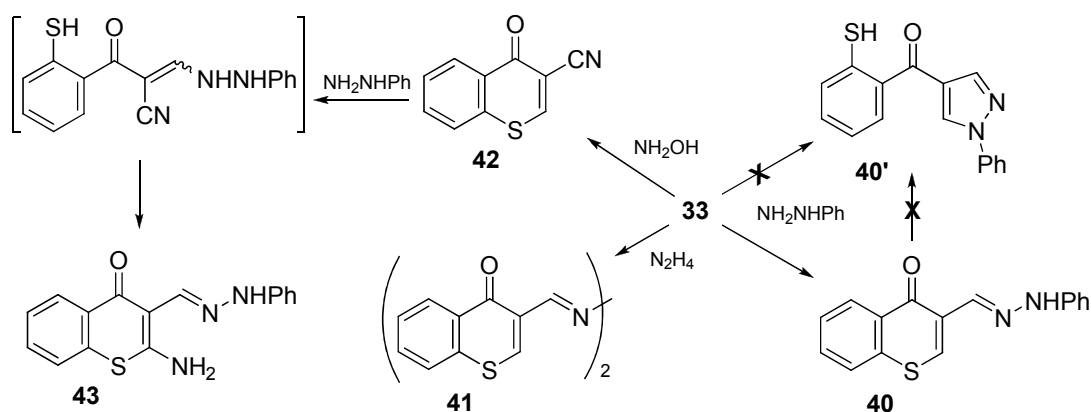
Интересно, что реакция **33** с *o*-аминофенолом останавливается на стадии известного имина **36**. Аналогичная реакция с *n*-анизидином в этаноле привела к соединению **37** с 77%-ным выходом без образования каких-либо побочных продуктов присоединения по положению 2 тиопиранового кольца. Следует отметить, что в отличие от анилов 3-формилхромона, продукты **36** и **37** намного более устойчивы к действию аминов, спиртов и воды и в обычных условиях с ними не реагируют.

Реакция 3-формилтioxромона **33** с индолами, в отличие от 3-формилхромона, проходила исключительно по механизму 1,2-присоединения. Как и с ароматическими альдегидами, она не останавливается на стадии моно-присоединения, а приводит только к бис-аддуктам **38a–c** с выходами 23–77%.

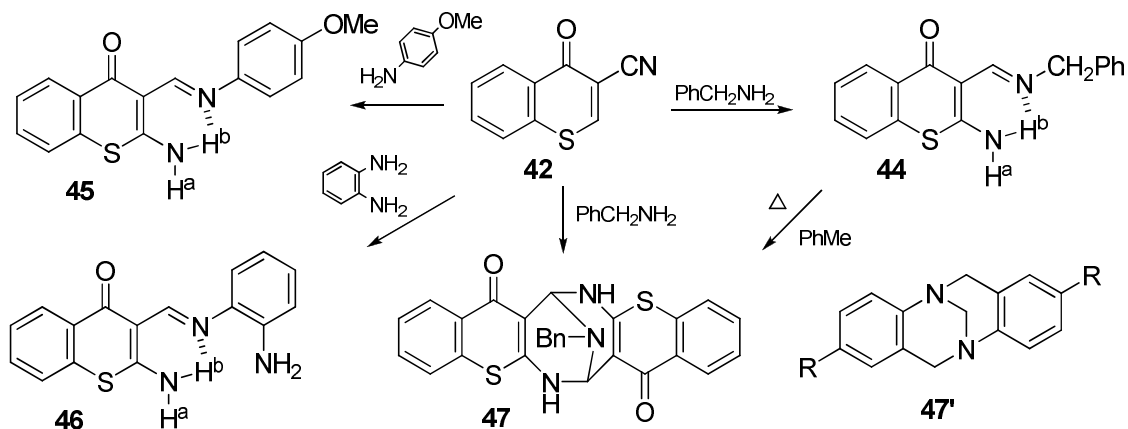


Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **38a–c** содержат характерный двойной набор индольных сигналов. Из-за дезэкранирующего влияния карбонильной группы *peri*-протон H-5 в этих соединениях смещается в слабое поле (8.3–8.4 м.д.), а синглет при 6.3 м.д. принадлежит СН протону. (Тиюхроном-3-ил)бис(индол-3-ил)метаны **38a–c** представляют собой новый класс трис(гетарил)метанов, два гетероядра в которых являются фармакофорами с широким набором биологической активности. Взаимодействие **33** с малононитрилом при нагревании в воде ведет к ожидаемому дицианометилиденовому производному **39** с выходом 68%.

После детального изучения химических свойств 3-формилтиохромена **33** в реакциях с различными моно- и динуклеофилами мы пришли к заключению, что это соединение намного менее реакционноспособно по сравнению с 3-формилхромоном и чаще всего ведет себя как обычный ароматический альдегид. Все попытки получить пяти- и шестичленные гетероциклы из тиохромена **33** и таких динуклеофилов, как гидроксилламин, гидразины и амидины, в условиях, описанных ранее для 3-формилхромена, не увенчались успехом. Нам не удалось рециклизовать фенилгидразон **40**, полученный из **33** и основания фенилгидразина (кипячение в бензоле в течение 4 ч), в соответствующий пиразол **40'**. Кроме того, из литературы известно, что взаимодействие **33** с гидразином и гидроксилламином проходит с образованием азина **41** и 3-цианотиохромена **42** в качестве единственных продуктов, в то время как 3-формилхроном легко реагирует с этими реагентами с образованием целого ряда рециклизованных продуктов. По-видимому, такое существенное различие в поведении 3-формилтиохромена и 3-формилхромена связано с трудностью разрыва S1–C2 связи в тиопириновом кольце, что в свою очередь обусловлено пониженной электрофильностью атома C-2 из-за меньшей электроотрицательности атома серы и частично двойным характером связей S1–C2 (1.712 Å) и C3–C4 (1.457 Å), указывающим на значительный вклад ароматической тиопириловой структуры **33'**.

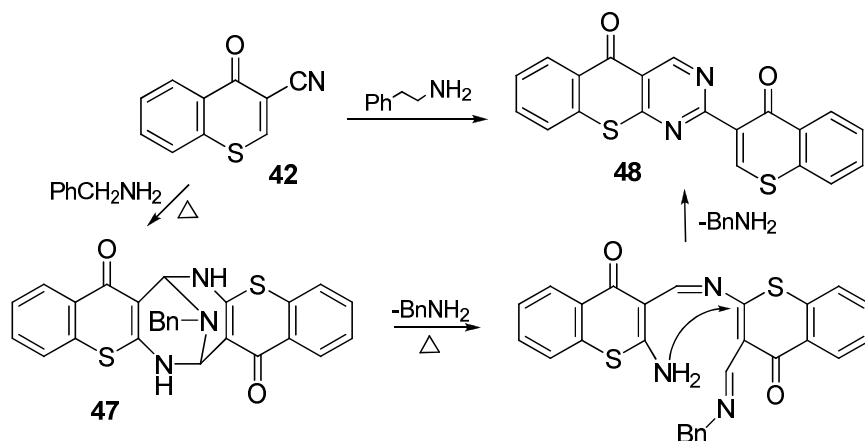


Взаимодействие **33** с гидроксиламином является простым и удобным методом синтеза ранее полученного, но до сих пор не изученного 3-цианотиохромена **42**. Представляло интерес исследовать это соединение в реакциях с N-нуклеофилами, чтобы узнать, повлияет ли цианогруппа на возможность разрыва S1–C2 связи. Мы обнаружили, что взаимодействие **42** с фенилгидразином в кипящем бензоле в присутствии каталитического количества триэтиламина приводит к продукту **43** с 67%-ным выходом. Таким же образом реакции 3-цианотиохромена **42** с бензиламином и *n*-анизидином при кипячении в толуоле (в присутствии каталитического количества триэтиламина) в течение 1 и 12 часов соответственно привели к 2-амино-3-(бензилиминометил)- и 2-амино-3-(анизилиминометил)тиохроном **44** и **45** в качестве единственных продуктов. Тиохромон **42** при продолжительном нагревании также реагирует *o*-фенилендиамином, давая ожидаемый 2-амино-3-[(2-аминофенил)иминометил]тиохромон **46** с выходом 64%. Такие свойства 3-цианотиохромена **42** напоминают ранее описанные свойства 3-цианотиохромена и показывают, что С-2 атом в **42** восприимчив к нуклеофильной атаке. Данный факт делает **42** привлекательным субстратом для синтеза производных 2-аминотиохромена, представляющих большой интерес в силу своей биологической активности.



Интересно, что **44** при взаимодействии с бензиламином и триэтиламином в кипящем толуоле в течение 12 ч дает 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нонан **47** с аннелированными тioxромоновыми ядрами. Продукт **47** можно получить и в одну стадию из **42** при использовании двукратного количества бензиламина и более продолжительном нагревании. Ввиду структурной близости к основаниям Трогера **47'** для соединения **47** можно ожидать подобные хелатирующие свойства, что представляет интерес в плане построения биомиметических макромолекул.

С фенэтиламином в тех же условиях (продолжительное кипячение в толуоле в присутствии триэтиламина) был получен ранее неизвестный продукт димеризации 2-амино-3-формилтиохромона **48**, аналогичный димеру 2-амино-3-формилхромона **5**. Димеризация в пиримидин **48** представляет собой уже известную из химии 2-амино-3-формилхромона реакцию. При нагревании в ДМСО (данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров) тетрагидродиазацин **47** частично превращается в термодинамически более стабильный димер **48**.



ЯМР  $^1\text{H}$  спектры соединений **44–46** в ДМСО- $\text{d}_6$  содержат характерный синглет  $\text{CH}=\text{N}$  протона при  $\delta$  9.0–9.2 м.д. и два синглета неэквивалентных протонов аминогруппы при  $\delta$  9.1–9.3 ( $\text{H}^a$ ) и 11.5–11.8 м.д. ( $\text{H}^b$ ); добавление  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$  приводит к исчезновению двух последних сигналов. Неэквивалентность протонов  $\text{NH}_2$ -группы связана с внутримолекулярной водородной связью с участием  $\text{H}^b$  и иминного атома азота, что объясняет образование исключительно *E*-анилов **44–46**. Наиболее интересной особенностью ЯМР  $^1\text{H}$  спектра псевдо-Трогер основания **47** является неэквивалентность  $\text{N}-\text{CH}_2$  протонов из-за его хиральной природы (АВ-система с  $^2J_{\text{AB}} = 13.0$  Гц при 3.64 м.д.); метиновые и аминные протоны проявляются в виде синглетов при  $\delta$  5.35 м.д. и 9.50 м.д. соответственно. ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы димера **48** очень близки к таковым для уже известного хромонового аналога **5**. Кроме того, полное отнесение всех сигналов в **48** было сделано на основании 2D ЯМР экспериментов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что взаимодействие 3-цианохромонов с первичными ароматическими аминами в бензоле приводит к смеси *Z*- и *E*-3-ариламино-2-(2-гидроксиароил)акрилонитрилов с 2-амино-3-(арилимино)метилхромонами. Последние могут быть легко получены в чистом виде при проведении реакции в присутствии триэтиламина. С первичными алифатическими аминами реакция не останавливается на стадии открытой формы и протекает сразу до 2-амино-3-(алкилимино)метилхромонов.

2. Показано, что диамины, такие как *o*-фенилендиамин и этилендиамин, реагируют с 3-цианохромонами с образованием 2-амино-3-(арил/алкилимино)метилхромонов, а не предложенных ранее бензодиазепиновых и диазоциновых производных.

3. Установлено, что продуктами взаимодействия 3-циано- и 6-метил-3-цианохромонов с фенилгидразином в этаноле являются 5-амино-1-фенил-4-салицилоилпиразолы, а не региоизомерные 3-аминопиразолы. Кипячение 3-цианохромонов с фенилгидразином в уксусной кислоте дает 1-фенилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(1*H*)-оны, а в бензоле в присутствии триэтиламина – фенилгидразоны 2-амино-3-формилхромонов.

4. Обнаружено, что взаимодействие 3-цианохромонов с метилгидразином в бензоле ведет к образованию 3-(2-гидроксиарил)-1-метилпиразол-4-карбонитрилов, которые при кипячении в уксусной кислоте легко циклизуются в 2-метилхромено[4,3-*c*]пиразол-4(2*H*)-оны.

5. Показано, что взаимодействие 3-формилхромона и его производных с гидроксиламином в щелочной среде приводит к получению 2-амино-3-карбамоилхромонов и ранее неизвестных 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов. Обнаружено новое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов под действием гидроксиламина, на основе чего разработан простой одно-реакторный метод синтеза 3-(диаминометилен)хроман-2,4-дионов из доступных 3-формилхромонов.

6. Предложен метод синтеза ранее неизвестных 2-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]оксазол-4-онов путем перегруппировки ацильных производных 3-амино-4*H*-хромено[3,4-*d*]изоксазол-4-онов.

7. Установлено, что в отличие от 3-формилтиохромона, который реагирует с *N*-нуклеофилами только по альдегидной группе, реакции 3-цианотиохромона с аминами и фенилгидразином протекают по типу 1,4-присоединения с последующим разрывом связи C–S и образованием новых производных 2-аминотиохромона.

### Основное содержание диссертации изложено в публикациях:

1. Сосновских В. Я., Мошкин В. С. Прямой синтез 3-(диаминометилен)-хроман-2,4-дионов из 3-формилхромонов и гидроксилamina // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. С. 1031–1033.
2. Sosnovskikh V. Ya., Sevenard D. V., Moshkin V. S., Iaroshenko V. O., Langer P. Reactivity of 3-formyl- and 3-cyanothiochromones towards some N- and C-nucleophiles. Novel synthesis of 3-substituted 2-aminothiochromones // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. P. 7322–7328.
3. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. Rearrangement of 3-amino-isoxazolo[4,5-*c*]coumarins into 2-aminooxazolo[4,5-*c*]coumarins mediated by carboxylic acid anhydrides // *Mendeleev Commun.* 2010. Vol. 20. P. 209–211.
4. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. On the reaction of 3-cyanochromones with phenyl- and methylhydrazines: Structural revision and a simple synthesis of chromeno[4,3-*c*]pyrazol-4-ones // *J. Heterocycl. Chem.* 2010. Vol. 47. P. 629–633.
5. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Строение продуктов реакции 3-цианохромонов с первичными аминами // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. С. 602–611.
6. Сосновских В. Я., Кодесс М. И., Мошкин В. С. Строение и реакционная способность 2-амино-3-карбамоилхромона // *Изв. АН. Сер. хим.* 2009. С. 1218–1223.
7. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. Structural revision in the reactions of 3-cyanochromones with primary aromatic amines. Improved synthesis of 2-amino-3-(aryliminomethyl)chromones // *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 50. P. 6515–6518.
8. Sosnovskikh V. Ya., Moshkin V. S., Kodess M. I. A reinvestigation of the reactions of 3-substituted chromones with hydroxylamine. Unexpected synthesis of 3-amino-4*H*-chromeno[3,4-*d*]isoxazol-4-one and 3-(diaminomethylene)chroman-2,4-dione // *Tetrahedron Letters*. 2008. Vol. 49. P. 6856–6859.

### Работа апробирована на конференциях:

1. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Реакции 3-цианохромонов с аминами, гидразинами и гидроксилaminом. Структурная ревизия и новые данные // II Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь. – 2010. – С. 28.
2. Корнев М. Ю., Мошкин В. С., Кодесс М. И., Сосновских В. Я. Неожиданно легкая перегруппировка 3-аминоизоксазоло[4,5-*c*]кумаринов в 2-аминооксазоло[4,5-*c*]кумарины при действии ангидридов карбоновых кислот // XX Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2010. – С. 514.

3. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Реакции 3-замещенных хромонов с динуклеофилами: структурная ревизия и новые данные // Международная конференция. «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Кисловодск. – 2009. – С. 161.

4. Латыпов М. Р., Мошкин В. С., Сосновских В. Я., Кодесс М. И. Реакции 3-цианохромона с N-нуклеофилами. Повторное исследование и новые данные // XVIII Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2008. – С. 378.

5. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Структурная ревизия в реакциях 3-цианохромона с N-нуклеофилами // Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь. – 2008. – С. 60.

6. Сосновских В. Я., Мошкин В. С., Кодесс М. И. Структурная ревизия в реакциях 3-замещенных хромонов с гидроксиламином // XI Молодежная конференция по органической химии. – Екатеринбург. – 2008. – С. 74.

Подписано в печать 01.11.10. Формат 60×84/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в ИПЦ «Издательство УрГУ».

620083, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.